



I HEREBY CERTIFY THAT THIS CORRESPONDENCE IS BEING DEPOSITED WITH THE UNITED STATES POSTAL SERVICE AS FIRST-CLASS MAIL IN AN ENVELOPE ADDRESSED TO: COMMISSIONER FOR PATENTS, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313-1450, ON THE DATE INDICATED BELOW.

BY:

Dana Marks

Date:

January 23, 2006
MAIL STOP ISSUE FEE

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In Re Patent Application of: :
Cristina Blanco Fernandez et al. :
Conf. No.: 8298 : Group Art Unit: 1621
Appln. No.: 10/799,909 : Examiner: Peter G. O'Sullivan
Filing Date: March 12, 2004 : Attorney Docket No.: 9256-23 (003/PCT/05-V)
Title: **Process For The Separation Of R(-)- and S(+)-5-[2-[(2-(2-Ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-Methoxybenzenesulfonamide**

CLAIM OF FOREIGN PRIORITY AND TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

Applicants hereby claim the right of foreign priority under 35 U.S.C. Section 119 for the above-identified patent application. The claim of foreign priority is based upon Application No. P200201638, filed in Spain on July 12, 2002, and the benefit of that date is claimed.

Submitted herewith is a certified copy of Spanish Application No. P200201638. It is submitted that this document completes the requirements of 35 U.S.C. Section 119, and benefit of the foreign priority is respectfully requested.

Respectfully submitted,

January 23, 2006
(Date)

By:

Aaron R. Ettelman
AARON R. ETTELMAN

Registration No. 42,516

AKIN GUMP STRAUSS HAUER & FELD LLP
One Commerce Square

2005 Market Street, Suite 2200
Philadelphia, PA 19103-7013

Direct Dial: 215-965-1240

Facsimile: 215-965-1210

E-Mail: aettelman@akingump.com

ARE/DCM

THIS PAGE BLANK



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE DE INVENCIÓN número P 200201638 que tiene fecha de presentación en este Organismo 2002-07-12

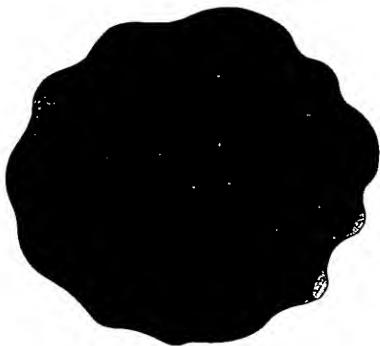
INDICACIÓN DE PRIORIDAD: El código del país con el número de su solicitud de prioridad, que ha de utilizarse para la presentación de solicitudes en otros países en virtud del Convenio de París, es: ES200201638

Madrid, 13 de Enero de 2006

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica

P.D.

ANA M^a REDONDO MINGUEZ



THIS PAGE BLANK ⁽¹¹⁹⁾



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200201638

(1) MODALIDAD <input checked="" type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCIÓN <input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD		FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M. 02 JUL 12 11:26					
(2) TIPO DE SOLICITUD <input type="checkbox"/> ADICIÓN A LA PATENTE <input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL <input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD <input type="checkbox"/> TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA <input type="checkbox"/> PCT: ENTRADA FASE NACIONAL		(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN: MODALIDAD NUMERO SOLICITUD FECHA SOLICITUD		FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.			
(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACION SOCIAL RAGACTIVES, S.L.		NOMBRE		NACIONALIDAD ESPAÑOLA	CÓDIGO PAÍS ES	DNI/CIF B-8009635 7	CNAE PYME
(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE DOMICILIO PARQUE TECNOLOGICO DE BOECILLO, PARCELAS 2 Y 3 LOCALIDAD BOECILLO PROVINCIA VALLADOLID PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA NACIONALIDAD ESPAÑOLA				TELEFONO			
				FAX			
				CORREO ELECTRONICO			
				CÓDIGO POSTAL 47151			
				CÓDIGO PAÍS ES			
				CÓDIGO NACION ES			
(7) INVENTOR (ES): BLANCO FERNANDEZ SILVA GUIASOLA LORENTE BONDE-LARSEN		APELLIDOS	NOMBRE CRISTINA LUIS OCTAVIO ANTONIO	NACIONALIDAD ESPAÑOLA ESPAÑOLA ESPAÑOLA	CÓDIGO PAÍS ES ES ES		
(8) <input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR <input checked="" type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR		(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO: <input checked="" type="checkbox"/> INVENC. LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESIÓN					
(10) TÍTULO DE LA INVENCIÓN PROCEDIMIENTO PARA LA SEPARACIÓN DE R(-)- Y S (+)-5-[2-[2-(2-ETOXIFENOXI) ETIL]AMINO]PROPIIL-2-METOXBENCENO-SULFONAMIDA							
(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:				<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO		
(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR				FECHA			
(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD: PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA			
(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES <input type="checkbox"/>							
(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES) Zuazo Araluce, Alexander, 936/9, Alonso Cano, 85, Madrid, Madrid, 28003							
(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN: <input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN. N.º DE PÁGINAS: 19 <input checked="" type="checkbox"/> N.º DE REIVINDICACIONES: 9 <input type="checkbox"/> DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS: <input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS: <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD <input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD				DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN <input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD <input checked="" type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA <input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS <input type="checkbox"/> CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN <input type="checkbox"/> OTROS: NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN: <p style="margin-left: 20px;">Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986</p>			
				FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE Alexander Zuazo Araluce (VER COMUNICACIÓN)			
				FIRMA DEL FUNCIONARIO 			

MOD. 001 - 1- EJEMPLAR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS EN MARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

NUMERO DE SOLICITUD
P20 020 1638

FECHA DE PRESENTACION

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

(5) SOLICITANTES: APPELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL	NOMBRE	NACIONALIDAD	CÓDIGO PAÍS	DNI/CIF	CNAE	PYME

(7) INVENTORES: MARTIN JUAREZ	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
		JORGE	ES

(12) EXPOSICIONES OFICIALES:	LUGAR	FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD: PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

NÚMERO DE SOLICITUD

P200201638

FECHA DE PRESENTACIÓN

12-02-2002

PROCEDIMIENTO PARA LA SEPARACIÓN DE R(-)- Y
S(+) -5-[2-[(2-(2-ETOXIFENOXI)ETIL]AMINO]PROPILO-2-METOXBENCENO-SULFONAMIDA
A

El procedimiento para separar los enantiómeros R(-)- y S(+) -5-(2-((2-etoxifenoxi)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida comprende (a) hacer reaccionar una mezcla de dichos enantiómeros con un ácido orgánico ópticamente activo para formar sales diastereoisómeras con dichos enantiómeros, en donde dichas sales diastereoisómeras tienen distinta solubilidad y pueden ser separadas por cristalización; (b) separar la mezcla de sales diastereoisómeras enriquecida en la sal de uno de los enantiómeros; y (c) liberar dichas sales para obtener el enantiómero R(-)- o S(+)-. El enantiómero R(-)-5-(2-((2-etoxifenoxi)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida tiene actividad α -bloqueante adrenérgica y es útil como agente antihipertensor adecuado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertrofia prostática benigna.

GRÁFICO



(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

P 20

(21) NÚMERO DE SOLICITUD
9201658

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN
12/07/2002

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISIONARIA

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(71) SOLICITANTE (S)
RAGACTIVES, S.L.

DOMICILIO PARQUE TECNOLÓGICO DE BOECILLO, PARCELAS
2 Y 3, BOECILLO

NACIONALIDAD ESPAÑOLA
47151 VALLADOLID ESPAÑA

(72) INVENTOR (ES) CRISTINA BLANCO FERNANDEZ, LUIS OCTAVIO SILVA GUIASOLA, ANTONIO LORENTE
BONDE-LARSEN, JORGE MARTIN JUAREZ

(51) Int. Cl.

C07C 303/44, 311/39, C07B 59/80

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN

PROCEDIMIENTO PARA LA SEPARACIÓN DE R(-)- Y
S(+) -5-[2-[(2-(2-ETOXIFENOXI)ETIL]AMINO]PROPILO-2-METOXI]
BENCENO-SULFONAMIDA

(57) RESUMEN

PROCEDIMIENTO PARA LA SEPARACIÓN DE R(-)- Y
S(+) -5-[2-[(2-(2-ETOXIFENOXI)ETIL]AMINO]PROPILO-2-METOXI BENCENO-SULFONAMIDA

El procedimiento para separar los enantiómeros R(-)- y S(+) -5-(2-((2-etoxyfenoxy)etil)-amino)propilo-2-metoxibencenosulfonamida comprende (a) hacer reaccionar una mezcla de dichos enantiómeros con un ácido orgánico ópticamente activo para formar sales diastereoisoméricas con dichos enantiómeros, en donde dichas sales diastereoisoméricas tienen distinta solubilidad y pueden ser separadas por cristalización; (b) separar la mezcla de sales diastereoisoméricas enriquecida en la sal de uno de los enantiómeros; y (c) liberar dichas sales para obtener el enantiómero R(-)- o S(+)-. El enantiómero R(-)-5-(2-((2-etoxyfenoxy)etil)-amino)propilo-2-metoxibencenosulfonamida tiene actividad α-bloqueante adrenérgica y es útil como agente antihipertensor adecuado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertrofia prostática benigna.

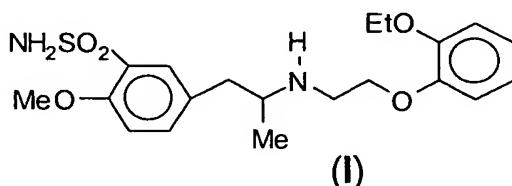
**PROCEDIMIENTO PARA LA SEPARACIÓN DE R(-)- y S(+)-
5-[2-[[2-(2-ETOXIFENOXI)ETIL]AMINO]PROPIL-2-METOXBENCENO-
SULFONAMIDA**

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con la obtención de los enantiómeros R(-)- y S(+)-5-[2-[[2-(2-etoxyfenoxi)etil]amino]propil-2-metoxibencenosulfonamida, con un elevado grado de pureza óptica, mediante la separación de las sales diastereoisómeras que se forman a partir de una mezcla que contiene dichos enantiómeros con un ácido ópticamente activo, así como con el desarrollo de un método que permite determinar el grado de pureza óptica de dichos enantiómeros una vez separados.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La patente europea EP 34432 describe unos derivados de fenetilamina sulfamoilo-sustituidos que exhiben actividad α -bloqueante adrenérgica, útiles como agentes antihipertensores adecuados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Entre dichos compuestos se encuentra el 5-[2-[[2-(2-etoxyfenoxi)etil]amino]propil-2-metoxibencenosulfonamida (I),



25 uno de cuyos enantiómeros, concretamente el enantiómero R(-)-, conocido como Tamsulosina, es útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y de la hipertrofia prostática benigna.

Estudios previos han demostrado que la acción farmacológica del enantiómero R(-)-5-[2-[[2-(2-etoxyfenoxi)etil]amino]propil-2-metoxibencenosulfonamida, en adelante R(-)-I, es hasta 320 veces superior a la de su enantiómero S(+)-5-[2-[[2-(2-etoxyfenoxi)etil]amino]propil-2-metoxibencenosulfonamida, en adelante S(+)-I [Honda, K., Nakagawa, Ch., Terai, M., *Naunyn-Schimiedeberg's Arch. Pharmacol.* (1987), 336(3):295-302; Honda, K., Nakagawa, Ch., Momose, N., *J. Pharm. Pharmacol.* (1987), 39(4):316-18]. Por tanto, existe la necesidad de obtener el enantiómero R(-)-I ópticamente

puro y sustancialmente libre del enantiómero S(+)-I. Asimismo, existe la necesidad de disponer de un procedimiento industrial para la producción del enantiómero R(-)-I.

La patente europea EP 34432 describe un procedimiento para la preparación de dicho compuesto de fórmula (I) aunque no describe la obtención de sus isómeros ópticos.

5 La patente norteamericana US 4.731.478 describe, en sus ejemplos, un procedimiento para obtener los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I a partir de la condensación de (R)(-)- o (S)(+)-5-[(2-amino-2-metil)ethyl]-2-metoxibencenosulfonamida con bromuro de 2-(o-etoxifenoxy)etilo.

10 Las patentes europeas EP 257787 y EP 380144 describen un procedimiento para la obtención del enantiómero R(-)-I a partir de la síntesis de la amina quiral (R)(-)-5-((2-amino-2-metil)ethyl)-2-metoxibencenosulfonamida, en su forma ópticamente pura, y posterior reacción de condensación por aminación reductora o por sustitución nucleófila.

Hasta el momento, sin embargo, no se ha encontrado en la literatura ninguna referencia sobre métodos para la resolución del compuesto (I).

15

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La invención se enfrenta con el problema de proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención del enantiómero R(-)-I, con una pureza óptica elevada, útil para su empleo como fármaco, susceptible de ser aplicado a nivel industrial.

20

La solución proporcionada por esta invención se basa en que los inventores han observado que algunos ácidos orgánicos ópticamente activos son capaces de formar con los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I sales diastereoisómeras de solubilidad diferente en el medio de reacción lo que permite su separación por cristalización. Al dejar cristalizar la mezcla de dichas sales diastereoisómeras en el medio de reacción o en un disolvente apropiado, debido a su diferente solubilidad, los cristales formados estarán enriquecidos en una de las sales diastereoisómeras y, consecuentemente, en uno de los enantiómeros, preferentemente, en el enantiómero R(-)-I. La separación de las sales diastereoisómeras y su posterior liberación rinde el enantiómero R(-)-I con un elevado grado de pureza óptica, susceptible de ser utilizado como fármaco.

25

La invención también proporciona una solución al problema de determinar cuantitativamente la pureza óptica de dichos enantiómeros R(-)-I, S(+)-I o de sus mezclas, que se basa en derivatizar dichos enantiómeros con cloroformiato de (-)-mentilo y analizar los correspondientes carbamatos diastereoisómeros obtenidos mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

R(-)-I y S(+)-I, en donde dichas sales diastereoisómeras tienen distinta solubilidad en dicho disolvente y pueden ser separadas por cristalización;

- 5 (b) separar la mezcla de sales diastereoisómeras enriquecida en la sal diastereoisómera del enantiómero R(-)-I o S(+)-I formada en la etapa (a); y
- 10 (c) liberar la mezcla de sales diastereoisómeras separada en (b) para obtener el enantiómero R(-)-I o S(+)-I o una mezcla enriquecida en uno de ellos.

Este procedimiento puede ser repetido total o parcialmente, un número variable de veces, para obtener el enantiómero deseado con mayor pureza óptica. En este sentido, la mezcla de sales diastereoisómeras enriquecida se puede volver a resuspender o recristalizar, una o varias veces, en un disolvente, que puede ser el mismo utilizado en la reacción u otro disolvente adecuado, hasta alcanzar el grado de pureza óptica deseado en el enantiómero separado.

La mezcla de enantiómeros puede contener dichos enantiómeros R(-)-I y S(+)-I en cualquier proporción relativa entre ellos. En una realización particular dicha mezcla de enantiómeros es una mezcla racémica. El compuesto de fórmula general (I), en su forma racémica, puede obtenerse mediante cualquiera de los métodos descritos en la literatura, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en la patente norteamericana US 4.373.106 que comprende la aminación reductora de 4-metoxi-3-sulfonamidafenilacetona con 2-(2-etoxifenoxy) etilamina.

El procedimiento de separación de los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I a partir de una mezcla que los contiene, mediante resolución óptica, se muestra en el Esquema 1:

Por tanto, en un aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para separar el enantiómero R(-)-I o el enantiómero S(+)-I, a partir de una mezcla que contiene dichos enantiómeros, que comprende (i) poner en contacto, en un disolvente, dicha mezcla de enantiómeros con un ácido orgánico ópticamente activo para formar sales diastereoisómeras con dichos enantiómeros, en donde dichas sales diastereoisómeras tienen distinta solubilidad en dicho disolvente y pueden ser separadas por cristalización, (ii) separar la mezcla de sales diastereoisómeras enriquecida en la sal diastereoisómera de uno de los enantiómeros, y (iii) liberar la mezcla de sales diastereoisómeras previamente separada para obtener el enantiómero R(-)-I o S(+)-I o una mezcla enriquecida en uno de ellos.

El procedimiento proporcionado por esta invención permite obtener el enantiómero R(-)-I con una pureza óptica igual o superior al 99% mediante recristalizaciones o resuspensiones sucesivas de las mezclas de las sales diastereoisómeras para enriquecer paulatinamente dichas mezclas en la sal diastereoisómera del enantiómero R(-)-I. El compuesto R(-)-I así obtenido puede ser utilizado como principio activo en preparaciones farmacéuticas.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una sal diastereoisómera formada por el enantiómero R(-)-I o el enantiómero S(+)-I y un enantiómero de un ácido orgánico ópticamente activo.

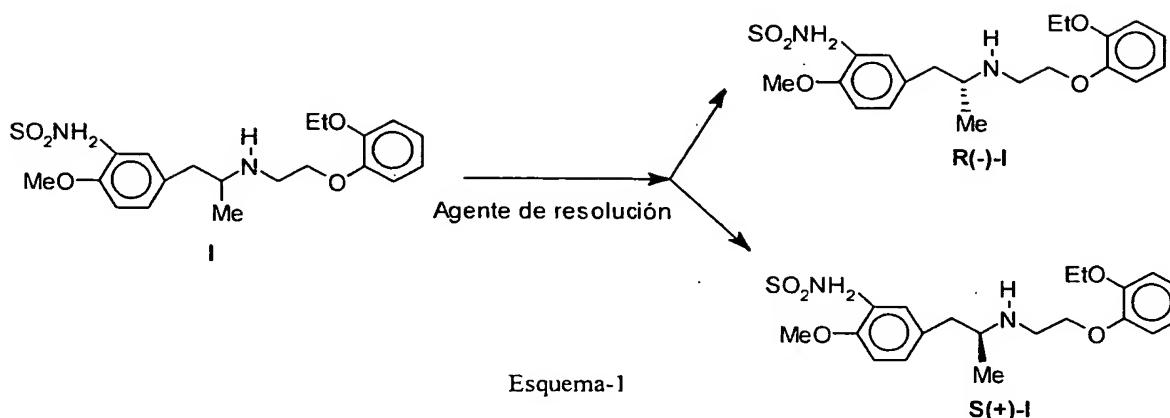
En otro aspecto, la invención se relaciona con un método para determinar el grado de pureza óptica de los enantiómeros R(-)-I, S(+)-I o de sus mezclas, que comprende derivatizar dichos enantiómeros con cloroformiato de (-)-mentilo y analizar los derivados de carbamato diastereoisómeros obtenidos mediante HPLC. Dichos derivados de carbamato diastereoisómeros, así como su procedimiento de obtención, constituyen aspectos adicionales de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para separar el enantiómero R(-)-I o el enantiómero S(+)-I, a partir de una mezcla que contiene dichos enantiómeros R(-)-I y S(+)-I, que comprende:

- (a) poner en contacto, en un disolvente, una mezcla que contiene los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I con un ácido orgánico ópticamente activo, para formar sales diastereoisómeras con dichos enantiómeros

5



10

15 El procedimiento de separación de los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I proporcionado por esta invención comienza disolviendo o suspendiendo la mezcla que contiene los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I en un disolvente apropiado. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, alcoholes, cetonas, nitrilos o mezclas de los mismos. En una realización particular, dicho disolvente es una mezcla de acetona y agua.

20 A dicha solución o suspensión se le añade un agente de resolución, tal como se muestra en el Esquema 1. El agente de resolución utilizado en la puesta en práctica del procedimiento proporcionado por esta invención es un ácido orgánico ópticamente activo capaz de formar sales diastereoisómeras con dichos enantiómeros R(-)-I y S(+)-I, las cuales tienen solubilidad diferente en un disolvente dado y pueden ser separadas por cristalización. Para la puesta en práctica del procedimiento proporcionado por esta invención es esencial que las sales diastereoisómeras formadas cumplan las condiciones previamente mencionadas.

25 En una realización particular, dicho ácido orgánico ópticamente activo se selecciona del grupo formado por el ácido D-10-canforsulfónico, el ácido L-10-canforsulfónico, el ácido (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina y el ácido (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina. El ácido orgánico ópticamente activo preferido es el ácido D-10-canforsulfónico o el ácido L-10-canforsulfónico.

30 Los ácidos orgánicos ópticamente activos que forman sales diastereoisómeras con los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I, en donde dichas sales diastereoisómeras no pueden ser

separadas por cristalización (por ejemplo, porque no formen cristales sino un aceite), tal como el ácido (-)-di-p-tolultartárico, no son útiles para la puesta en práctica del procedimiento proporcionado por la presente invención [véase el Ejemplo 4].

La cantidad de ácido orgánico ópticamente activo a añadir puede ser de 5 aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 equivalentes, preferentemente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,1 equivalentes, en base a la cantidad de enantiómero R(-)-I o S(+)-I contenido en la mezcla de enantiómeros.

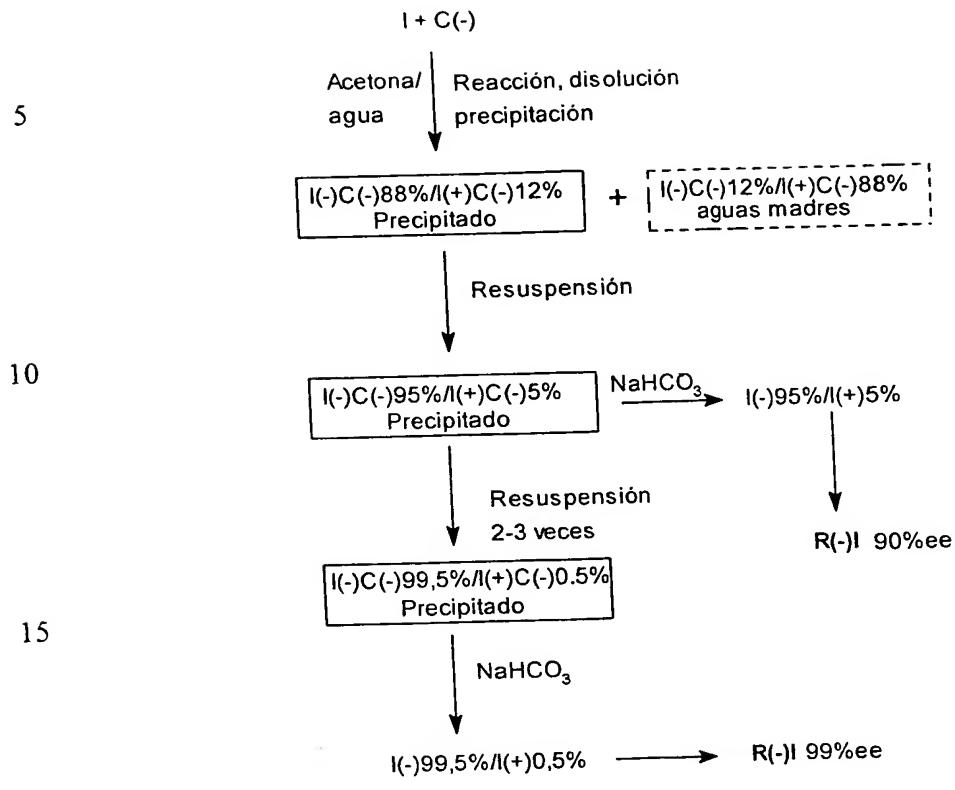
Para la formación de las sales diastereoisómeras entre el ácido orgánico ópticamente activo y los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I, en disolución, se necesitan 10 temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente (generalmente entre 15°C y 20°C aproximadamente) y la temperatura de refluo del disolvente utilizado. Las sales diastereoisómeras formadas se pueden separar debido a su diferente solubilidad en el disolvente presente en el medio de reacción bien mediante cristalización o resuspensión. Para cristalizar de forma selectiva una de las sales diastereoisómeras se puede bajar 15 gradualmente la temperatura del medio de reacción hasta la temperatura en la que se consigue la cristalización selectiva de una de las sales diastereoisómeras frente a la otra. Alternativamente, la cristalización selectiva se puede conseguir mediante la agitación de la mezcla de sales diastereoisómeras durante un periodo de tiempo apropiado. En general, los primeros cristales estarán enriquecidos en una de las sales diastereoisómeras aunque 20 contendrán una cierta cantidad, inferior, de la otra sal diastereoisómera. Mediante recristalizaciones o resuspensiones sucesivas se puede llegar a enriquecer la mezcla de sales diastereoisómeras en uno de los enantiómeros R(-)-I o S(+)-I hasta un exceso enantiomérico del 99,5%.

En una realización particular, sólo se efectúa la resuspensión de las sales 25 diastereoisómeras durante un periodo de tiempo y a una temperatura adecuados, sin necesidad de tener que recristalizar por disolución previa las sales diastereoisómeras en el disolvente utilizado.

La separación de la mezcla de sales diastereoisómeras enriquecida en el enantiómero R(-)-I o S(+)-I se puede realizar, en base a su diferente solubilidad, por 30 cualquier método convencional de separación sólido/líquido, por ejemplo, por filtración. La separación efectiva de la mezcla de sales diastereoisómeras enriquecida en el enantiómero R(-)-I o S(+)-I en el grado de pureza óptica deseado puede requerir una o más recristalizaciones o resuspensiones de la mezcla de sales diastereoisómeras.

Una vez separada, la mezcla de sales diastereoisómeras enriquecida en uno de los enantiómeros R(-)-I o S(+)-I, se libera el correspondiente producto enriquecido en el enantiómero R(-)-I o en el enantiómero S(+)-I. Esta liberación se puede realizar por métodos convencionales, por ejemplo, mediante reacción con una base, tal como 5 bicarbonato sódico, hidróxido sódico, carbonato sódico, etc.

En una realización particular [véase el Ejemplo 1] el enantiómero R(-)-I se separa poniendo en contacto una mezcla de enantiómeros R(-)-I y S(+)-I con ácido L-10-canforsulfónico, tal como se muestra en el Esquema 2. La mezcla de enantiómeros R(-)-I y S(+)-I se hace reaccionar con ácido L-10-canforsulfónico [C(-)], en un disolvente 10 (acetona/agua), para formar las sales diastereoisómeras I(+)-C(-) y I(-)-C(-). La sal I(-)-C(-) precipita preferentemente frente a la sal I(+)-C(-), que queda mayoritariamente en el seno de las aguas madres. El precipitado obtenido, que mayoritariamente contiene el enantiómero R(-)-I con un exceso enantiomérico (ee) de hasta el 88%, se puede resuspender en un disolvente, que puede ser el mismo u otro disolvente apropiado, y se 15 mantiene a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflugo, durante un periodo de tiempo comprendido entre 20 y 24 horas, para dar lugar a un segundo precipitado. Este nuevo precipitado puede, opcionalmente, ser neutralizado para dar lugar mayoritariamente al compuesto R(-)-I con un exceso enantiomérico de hasta el 90%, o bien puede resuspenderse de nuevo, una o varias veces más, en un disolvente, 20 que puede ser el mismo anteriormente usado u otro disolvente apropiado, hasta conseguir la pureza óptica requerida, de hasta el 99% de exceso enantiomérico. Análogamente se puede separar el enantiómero S(+)-I pero utilizando en este caso el ácido D-10-canforsulfónico.



Esquema 2

20

En otra realización particular, el enantiómero R(-)-I se separa haciendo reaccionar una mezcla racémica de R(-)-I y S(+)-I con ácido (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina en acetonitrilo/agua [véase el Ejemplo 3].

25

El procedimiento para separar los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I proporcionado por esta invención también puede realizarse, si se desea, mediante el empleo alternado y por separado de dos ácidos orgánicos ópticamente activos, diferentes, capaces de formar sales diastereoisómeras con dichos enantiómeros R(-)-I y S(+)-I, en donde dichas sales tienen diferente solubilidad en un disolvente dado y pueden ser separadas por cristalización.

30 Dicha realización particular comprende:

- (a) poner en contacto, en un disolvente, una mezcla de enantiómeros R(-)-I y S(+)-I con un primer ácido orgánico ópticamente activo para formar sales diastereoisómeras con dichos enantiómeros R(-)-I y S(+)-I, en donde dichas sales

diastereoisómeras tienen distinta solubilidad en dicho disolvente y pueden ser separadas por cristalización, bajo condiciones que permiten la formación de un primer precipitado;

- 5 (b) separar dicho primer precipitado de las aguas madres, conteniendo dichas aguas madres mayoritariamente una de dichas sales diastereoisómeras formadas en la etapa (a), bien la del enantiómero R(-)-I o bien la del enantiómero S(+)-I, y aislar la mezcla de sales diastereoisómeras enriquecida en el enantiómero R(-)-I o S(+)-I contenidas en dichas aguas madres;
- 10 (c) liberar los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I presentes en la mezcla de sales diastereoisómeras enriquecidas en el enantiómero R(-)-I o S(+)-I, aislados de las aguas madres en la etapa (b), por ruptura de dichas sales diastereoisómeras, generándose un medio que comprende una mezcla de los enantiómeros R(-)-I o S(+)-I enriquecida en uno de dichos enantiómeros, y dicho primer ácido orgánico ópticamente activo;
- 15 (d) retirar dicho primer ácido orgánico ópticamente activo del medio de reacción;
- 20 (e) poner en contacto, en un disolvente, dicha mezcla de enantiómeros enriquecida en R(-)-I o S(+)-I obtenida en la etapa (c), sustancialmente libre de dicho primer ácido orgánico ópticamente activo, con un segundo ácido orgánico ópticamente activo, diferente al ácido orgánico ópticamente activo utilizado en la etapa (a), para formar las correspondientes sales diastereoisómeras de dichos enantiómeros R(-)-I o S(+)-I con dicho segundo ácido ópticamente activo, en donde dichas sales diastereoisómeras tienen distinta solubilidad en dicho disolvente y pueden ser separadas por cristalización, bajo condiciones que permiten la formación de un segundo precipitado y donde la sal correspondiente al enantiómero mayoritario R(-)-I o S(+)-I precipite preferentemente en el medio de reacción;
- 25 (f) separar dicho segundo precipitado formado en la etapa (e) de las aguas madres, conteniendo dicho segundo precipitado una mezcla de las sales diastereoisómeras formadas en la etapa (e) enriquecidas en la sal diastereoisómera correspondiente al enantiómero mayoritario R(-)-I o S(+)-I y,

(g) liberar las sales diastereoisómeras precipitadas, enriquecidas en el enantiómero R(-)-I ó S(+)-I, para obtener la mezcla de enantiómeros enriquecida en el enantiómero R(-)-I o S(+)-I.

5

Los dos ácidos orgánicos ópticamente activos, diferentes, utilizados en las etapas (a) y (e) se eligen de manera que el utilizado en la etapa (a) forme una sal diastereoisómera con uno de los enantiómeros R(-)-I o S(+)-I, por ejemplo, con el enantiómero S(+)-I, que sea menos soluble que la del otro enantiómero, de manera que precipite mayoritariamente la sal diastereoisómera de dicho enantiómero, y el ácido orgánico ópticamente activo utilizado en la etapa (e) forme una sal diastereoisómera con el otro de los enantiómeros, R(-)-I o S(+)-I, en este caso con el enantiómero R(-)-I, menos soluble, de manera que precipite mayoritariamente la sal diastereoisómera de dicho segundo enantiómero. El experto en la materia entenderá que, de acuerdo con la invención, pueden hacerse múltiples combinaciones con el objetivo de separar el enantiómero deseado.

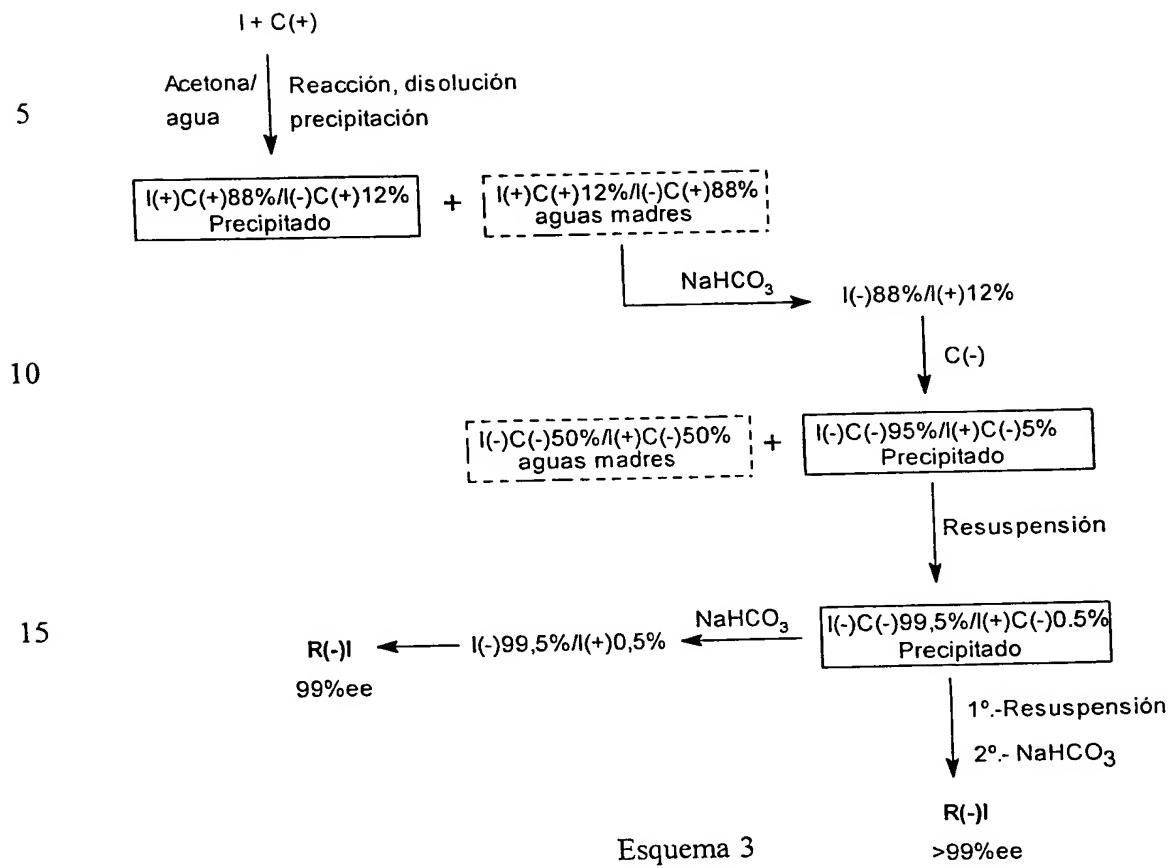
Los ácidos orgánicos ópticamente activos que pueden ser utilizados en las etapas (a) y (e) pueden ser cualquiera de ellos que forme sales diastereoisómeras que cumplan las condiciones de solubilidad diferente y separación por cristalización mencionadas previamente. En una realización particular, los ácidos orgánicos ópticamente activos que se utilizan en las etapas (a) y (e) son los enantiómeros diferentes de un ácido orgánico ópticamente activo, por ejemplo, los enantiómeros D- y L- del ácido 10-canforsulfónico, o los enantiómeros (+) o (-) del ácido N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina. En otra realización particular, los ácidos orgánicos ópticamente activos que se utilizan en las etapas (a) y (e) son enantiómeros particulares de distintos ácidos orgánicos ópticamente activos, por ejemplo, en la etapa (a) puede utilizarse el ácido D-10-canforsulfónico y en la etapa (e) el ácido (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina.

Mediante la ruptura de las sales diastereoisómeras [etapa (c)] por métodos convencionales, se liberan al medio de reacción, por una parte, una mezcla enriquecida en los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I, y, por otra parte, dicho primer ácido orgánico ópticamente activo utilizado en la etapa (a), el cual debe ser retirado del medio de reacción para que no interfiera en la etapa (e) en la formación de sales diastereoisómeras con el segundo ácido ópticamente activo. La retirada de dicho primer ácido orgánico ópticamente activo puede realizarse por métodos convencionales, por ejemplo, por extracción y separación de fases, dependiendo de la naturaleza del mismo.

Si se desea, para obtener una mayor pureza óptica, se puede resuspender dicho segundo precipitado separado en la etapa (f), en un disolvente, que puede ser el mismo que el utilizado en la etapa (e) u otro disolvente distinto, una o varias veces, para dar lugar a un nuevo precipitado que comprende una mezcla de sales diastereoisómeras todavía más enriquecida en uno de los enantiómeros R(-)-I o S(+)-I para su liberación posterior.

En una realización particular [véase el Ejemplo 2], representada brevemente en el Esquema 3, dicho primer ácido ópticamente activo es el ácido D-10-canforsulfónico [C(+)] y el segundo es el ácido L-10-canforsulfónico [C(-)]. El ácido D-10-canforsulfónico [C(+)] se hace reaccionar en una mezcla acetona/agua (disolvente) con una mezcla racémica de R(-)-I y S(+)-I, para formar las sales diastereoisómeras I(+)-C(+) y I(-)-C(+), precipitando preferentemente la sal I(+)-C(+) frente a la sal I(-)-C(+). Las aguas madres resultantes, enriquecidas en la sal I(-)-C(+), se concentran a sequedad y el residuo obtenido disuelto en una mezcla no miscible disolvente/agua, se neutraliza con una base adecuada, tal como bicarbonato sódico, para rendir una mezcla de enantiómeros que contiene mayoritariamente el enantiómero R(-)-I [I(-) en el Esquema 3]. Al producto resultante se le añade el segundo ácido orgánico ópticamente activo [C(-)] para formar las sales diastereoisómeras I(-)-C(-) y I(+)-C(-), precipitando preferentemente la sal I(-)-C(-) frente a la sal I(+)-C(-). Este segundo precipitado así obtenido se puede neutralizar de nuevo con una base adecuada, tal como bicarbonato sódico, para rendir una mezcla de enantiómeros que contiene mayoritariamente el enantiómero R(-)-I con un exceso enantiomérico del 90%, o bien, alternativamente, dicho segundo precipitado se puede resuspender en un disolvente (que puede ser el mismo utilizado previamente u otro disolvente apropiado) a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo del disolvente, durante un periodo de tiempo comprendido entre 20 y 24 horas, para dar lugar a un nuevo precipitado, el cual o bien se neutraliza para rendir mayoritariamente el enantiómero R(-)-I con un elevado grado de pureza óptica, por ejemplo, con un exceso enantiomérico del 99% aproximadamente, o bien dicho nuevo precipitado se resuspende de nuevo, una o más veces, hasta conseguir el enantiómero R(-)-I con la pureza óptica deseada. Operando de esta manera se puede obtener el enantiómero R(-)-I con una pureza óptica muy elevada (exceso enantiomérico superior al 99%).

Análogamente se puede obtener el enantiómero S(+)-I. Para ello, a la mezcla de enantiómeros se añade, en primer lugar el ácido L-10-canforsulfónico y, después de aislar y neutralizar las aguas madres, se añade el ácido D-10- canforsulfónico.



En otro aspecto, la invención se relaciona con una sal diastereoisómera formada por el enantiómero R(-)-I o el enantiómero S(+)-I y un ácido orgánico ópticamente activo, en el que dicho ácido ópticamente activo es capaz de formar sales diastereoisómeras con dichos enantiómeros R(-)-I y S(+)-I con diferente solubilidad en un disolvente dado y dichas sales diastereoisómeras pueden separarse por cristalización. En una realización particular dicha sal diastereoisómera se selecciona entre:

30 la sal diastereoisómera del enantiómero R(-)-5-((2-(2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y el ácido D-10-canforsulfónico;

la sal diastereoisómera del enantiómero R(-)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y el ácido L-10-canforsulfónico;

la sal diastereoisómera del enantiómero S(+)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y el ácido D-10-canforsulfónico;

5 la sal diastereoisómera del enantiómero S(+)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y el ácido L-10-canforsulfónico;

la sal diastereoisómera del enantiómero R(-)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina;

10 la sal diastereoisómera del enantiómero R(-)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina;

15 la sal diastereoisómera del enantiómero S(+)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina; y

la sal diasterereoisomera del enantiómero S(+)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina.

20 Por otra parte, como es bien conocido, el poder rotatorio descrito para los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I, en su forma de clorhidrato, es de (-) ó (+) 4, a una concentración c = 0,35, utilizando metanol como disolvente [Merck Index, Edición XII, item nº 9217]. Este valor del poder rotatorio es demasiado bajo como para permitir establecer cuantitativamente la pureza óptica de cada uno de los enantiómeros de forma fiable.

25 Por este motivo, se ha desarrollado un método que permite diferenciar los enantiómeros R(-)-I o S(+)-I mediante su derivatización utilizando cloroformiato de (-)-mentilo para formar los correspondientes carbamatos diastereoisómeros, los cuales son susceptibles de ser analizados por técnicas analíticas convencionales, por ejemplo, por HPLC.

30 Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con un método para determinar el grado de pureza óptica de una composición que comprende el enantiómero R(-)-I, o el enantiómero S(+)-I, o mezclas de ambos enantiómeros, que comprende:

a) hacer reaccionar una muestra de dicha composición a analizar con cloroformiato de (-)-mentilo, para obtener los correspondientes derivados de carbamato diastereoisómeros, y

5

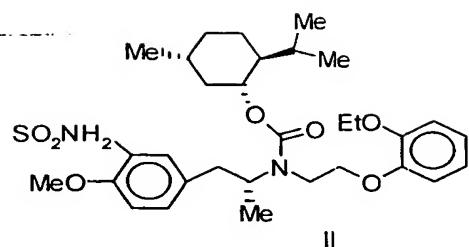
- b) analizar los derivados de carbamato diastereoisómeros obtenidos en la etapa a) mediante HPLC.

La reacción entre los enantiómeros R(-)-I y/o S(+)-I con cloroformiato de (-)-mentilo se realiza en el seno de un disolvente, en presencia de una base, para obtener los correspondientes derivados de carbamato diastereoisómeros. En una realización particular, la reacción entre dichos enantiómeros R(-)-I y/o S(+)-I con cloroformiato de (-)-mentilo se realiza en un disolvente halogenado, por ejemplo diclorometano, en presencia de diisopropiletilamina, a temperatura ambiente, para formar los derivados de carbamato diastereoisómeros correspondientes.

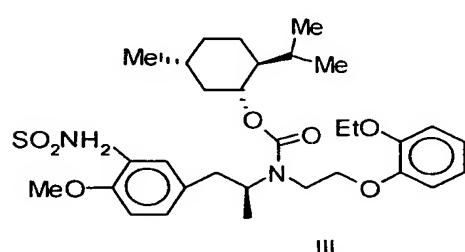
Los carbamatos diastereoisómeros obtenidos, se aislan y analizan por HPLC. En una realización particular, dichos derivados se analizan utilizando una columna Novapack® C-18 y una mezcla de acetonitrilo/agua como eluyente. Los derivados de carbamato diastereoisómeros de los enantiómeros R(-)-I y/o S(+)-I formados aparecen como 2 picos a 210 nm en el cromatograma y su relación de áreas permite determinar la proporción de cada uno de los enantiómeros en la composición a analizar. De esta manera, y según la presente invención, se puede determinar la pureza óptica de composiciones que comprende los enantiómeros R(-)-I y/o S(+)-I.

En otro aspecto la invención se refiere a los dos derivados de carbamato diastereoisómeros entre sí representados por las fórmulas II y III:

5



10



15

Dichos derivados de carbamato diastereoisómeros de fórmulas II y III corresponden a los compuestos obtenidos al hacer reaccionar cada uno de los enantiómeros R(-)-I o S(+)-
20 I con cloroformiato de (-)-mentilo para dar los compuestos de fórmulas II ó III respectivamente.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de derivados de carbamatos diastereoisómeros que comprende hacer reaccionar el enantiómero R(-)-I o el enantiómero S(+)-I con cloroformiato de (-)-mentilo, en un
25 disolvente, en presencia de una base. El disolvente y la base pueden ser cualesquiera adecuados. En una realización particular, dicho disolvente es un disolvente halogenado, tal como diclorometano y dicha base es una amina, tal como diisopropilamina. La reacción puede realizarse en un amplio intervalo de temperaturas, preferentemente, a temperatura ambiente.

30 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención y no deben ser considerados en sentido limitativo de la misma.

EJEMPLO 1

Separación del enantiómero R(-)-5-((2-((2-etoxyfenoxi)etil)amino)propil)-2-metoxicencenosulfonamida [R(-)-I] mediante el empleo del ácido L-10-canforsulfónico

5 Se resuspenden con agitación 36,7 g de una mezcla racémica que contiene los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I, en 200 ml de una mezcla acetona/agua (80/20). A continuación, se cargan 23 g (1,1 equivalentes) de ácido L-10-canforsulfónico y se agita hasta disolución.

10 La disolución se siembra con la sal (-) L-10-canforsulfónico-R(-)-I [$I(-)C(-)$], con lo que la disolución se empieza a enturbiar, se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 20-24 horas y se filtra.

El sólido obtenido se vuelve a resuspender en 5 volúmenes de acetona/agua (80/20), primero a reflujo y luego a temperatura ambiente, durante 20-24 horas, y se vuelve a filtrar.

15 El producto obtenido se seca para dar 20,1 g de la sal $I(-)C(-)$, con un rendimiento del 35%.

1.1 Análisis de la pureza óptica del enantiómero R(-)-I

Para analizar la pureza óptica del enantiómero R(-)-I obtenido se procede tal como 20 se indica a continuación.

A una muestra de aproximadamente 70 mg del producto obtenido en el Ejemplo 1.1 se le añade 1 ml de disolución saturada de NaHCO_3 en agua y 1 ml de diclorometano, se agita durante 5 minutos y se separan las fases. A continuación, se transfieren 0,5 ml de la fase orgánica a un tubo de ensayo y se añade 1 ml de una disolución 0,1 M de diisopropiletilamina en diclorometano anhidro y 1 ml de una disolución 0,1 M de cloroformiato de (-)-mentilo en el mismo disolvente. La mezcla se agita durante unos minutos y se añade 1 ml de agua. La reacción se puede chequear por cromatografía en capa fina (CCF) usando como eluyente tetrahidrofurano (THF)/heptano/metanol (25/25/1). Se extraen 0,4 ml de la fase orgánica y se elimina el disolvente a vacío. Se añaden 5 ml de 25 fase móvil, y se analiza por HPLC utilizando como eluyente acetonitrilo (ACN)/agua (65/35), con un flujo de 1,0 ml/minuto; detección a $\lambda = 210 \text{ nm}$; y con una columna Novapack® C-18, de 3,9x150 mm.

El sólido obtenido, analizado de esta manera, muestra una relación 95/5 de los enantiómeros R(-)-I/S(+)-I, lo que indica un exceso enantiomérico del 90% para R(-)-I.

La sal precipitada y secada, se resuspende con agitación en 780 ml de acetato de etilo y 300 ml de disolución al 7% de NaHCO₃, y se calienta a 40-45°C hasta obtener una disolución. Las fase se separan y la fase orgánica se vuelve a lavar dos veces con 200 ml de agua, y, a continuación, se añade una disolución de ácido clorhídrico concentrado, 5 ajustando el pH entre 5 y 5,5. A continuación, se destila parcialmente el disolvente a presión reducida, hasta mitad de volumen, y se deja enfriar, precipitando el producto como R(-)-I.HCl. El producto recogido pesa, una vez secado, 12 g (0,025 moles), obteniéndose un rendimiento total igual del 30 %.

10

EJEMPLO 2

Separación del enantiómero R(-)-5-(2-((2-étoxifenoxy)etil)amino)propil)-2-metoxibenzenosulfonamida [R(-)-I] mediante el empleo de los ácidos D y L-10-canforsulfónico

Se calientan a 40-45°C, 46,89 g de una mezcla racémica de R(-)-I y S(+)-I 15 resuspendidos en 705 ml de acetona con un 5% de agua y se incorporan 18,6 g (0,7 equivalentes) de ácido D-10-canforsulfónico. Una vez disuelto todo en caliente, se deja enfriar a temperatura ambiente, sembrando con la sal (+) del ácido D-10-canforsulfónico-S(+)-I [I(+)-C(+)]. La suspensión obtenida se deja agitando a temperatura ambiente durante 20-24 horas y se filtra. El residuo obtenido de las aguas madres, se resuspende en 705 ml 20 de diclorometano y 705 ml de NaHCO₃ al 7% y se agita hasta disolución.

Después de separar las fases, la fase orgánica se lleva hasta residuo y se cambia por 235 ml de acetona que contiene un 20% de agua al que se añaden 29,33 g (1,1 equivalentes) de ácido L-10-canforsulfónico, agitando hasta disolución.

Se siembra con la sal (-) del L-10-canforsulfónico-R(-)-I [I(-)-C(-)], con lo que la 25 disolución se empieza a enturbiar, se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 20-24 horas y se filtra. El sólido obtenido se resuspende en 5 volúmenes de acetona conteniendo un 20% de agua, se lleva a reflujo durante 30 minutos, se deja agitando a 20-25°C durante 20 horas, se filtra y se seca para dar 17,65 g (0,027 moles, 24% de rendimiento) de un sólido blanco.

30 Se analiza la pureza óptica del enantiómero R(-)-I contenido en la sal I(-)-C(-) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.1. El sólido obtenido muestra una relación 99,5/0,5 de los enantiómeros R(-)-I/S(+)-I, lo que indica un exceso enantiomérico del 99% para R(-)-I.

La sal precipitada y secada se resuspende con agitación en 680 ml de acetato de etilo y 255 ml de disolución al 7% de NaHCO₃, y se calienta a 40-45°C, hasta obtener una disolución. Las fase se separan y la fase orgánica se vuelve a lavar dos veces con 170 ml de agua, y, a continuación, se añade una disolución de ácido clorhídrico concentrado, 5 ajustando el pH entre 5 y 5,5. Se destila parcialmente el disolvente a presión reducida, hasta mitad de volumen, y se deja enfriar, precipitando el producto como R(-)-I.HCl. El producto recogido pesa, una vez secado, 11,5 g (0,025 moles), obteniéndose un rendimiento total del 22 %.

10

EJEMPLO 3

Separación del enantiómero R(-)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)amino)propil)-2-metoxibencenosulfonamida [R(-)-I] mediante el empleo del ácido (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)-α-fenilglicina

Se calientan hasta disolución 10 g de una mezcla racémica de los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I resuspendidos en 300 ml de acetonitrilo con un 20% de agua y se incorporan 15 4,2 g (0,5 equivalentes) del ácido (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)-α-fenilglicina. La disolución formada se enfria lentamente hasta temperatura ambiente y se deja agitando durante 20-25 horas.

El sólido formado se aísla y se le somete a análisis, utilizando el cloroformiato de (-)-mentilo, utilizando el método descrito en el Ejemplo 1.1, dando lugar a una mezcla R(-)-I/S(+)-I (86/14). El rendimiento obtenido es de 5,8 g de la sal formada.

EJEMPLO 4

Reacción de una mezcla racémica de 5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)amino)propil)-2-metoxibencenosulfonamida con el ácido (-)-di-p-tolultartárico

Se calientan hasta disolución 10 g de una mezcla racémica de los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I resuspendidos en 50 ml de una mezcla al 5% de n-propanol y se incorporan 25 9,46 g (1 equivalente) del ácido (-)-di-p-tolultartárico. La disolución formada se enfria lentamente hasta temperatura ambiente y se deja agitando durante 20-25 horas.

Precipitan cristales bien formados, que se aíslan por filtración. La sal obtenida, se neutraliza en una mezcla de acetato de etilo e hidróxido sódico para aislar la base resultante.

Al producto obtenido se le mide el poder rotatorio a una concentración $c = 0,35$ en metanol obteniéndose un valor de prácticamente 0, lo que indica que no se ha conseguido aislar de forma selectiva ninguno de los dos enantiómeros [R-($-$)-I o S($+$)-I].

Posteriores recristalizaciones o el empleo de otros disolventes: metanol, acetona,
5 acetonitrilo, acetato de etilo, butanol o isopropanol, o sus mezclas con agua, dieron como resultado la precipitación de las sales diastereoisómeras como un chicle, o como un precipitado en el que las sales diastereoisómeras obtenidas están al 50% [la base, una vez liberada, presenta poder rotatorio de cero o prácticamente cero].

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para separar el enantiómero R(-)-5-((2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida [R(-)-I] o S(+)-5-((2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida [S(+)-I], a partir de una mezcla de dichos enantiómeros R(-)-I y S(+)-I, que comprende:

- 5 (a) poner en contacto, en un disolvente, una mezcla que contiene los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I con un ácido orgánico ópticamente activo, para formar sales diastereoisómeras con dichos enantiómeros R(-)-I y S(+)-I, en donde dichas sales diastereoisómeras tienen distinta solubilidad en dicho disolvente y pueden ser separadas por cristalización;

- 10 (b) separar la mezcla de sales diastereoisómeras enriquecida en la sal diastereoisómera del enantiómero R(-)-I o S(+)-I formada en la etapa (a); y

- 15 (c) liberar la mezcla de sales diastereoisómeras separada en la etapa (b) para obtener el enantiómero R(-)-I o S(+)-I o una mezcla enriquecida en uno de ellos.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que antes de realizar la etapa (c), la mezcla de sales diastereoisómeras enriquecida en la sal diastereoisómera del enantiómero R(-)-I o S(+)-I separada en la etapa (b) se resuspende o recristaliza, una o más veces.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha mezcla que contiene los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I es una mezcla racémica.

30 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho ácido orgánico ópticamente activo capaz de formar sales diastereoisómeras con dichos enantiómeros R(-)-I y S(+)-I, se selecciona entre ácido D-10-canforsulfónico, ácido L-10-canforsulfónico,

ácido (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina y ácido (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina.

5 5) Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente se selecciona
del grupo formado por agua, alcoholes, cetonas, nitrilos y sus mezclas.

6) Procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicho disolvente es una
mezcla de acetona y agua.

10 7) Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dichas sales diastereoisómeras
se forman a una temperatura comprendida entre 15°C y la temperatura de reflujo del
disolvente.

15 8) Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la separación de la mezcla de
sales diastereoisómeras enriquecida en el enantiómero R(-)-I o S(+)-I se realiza mediante
cristalización y separación de los cristales formados.

20 9) Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la separación de la mezcla de
sales diastereoisómeras enriquecida en el enantiómero R(-)-I o S(+)-I comprende la
realización de una o más recristalizaciones o resuspensiones de dicha mezcla de sales
diastereoisómeras.

25 10) Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la liberación de la mezcla de
sales diastereoisómeras enriquecida en uno de los enantiómeros R(-)-I o S(+)-I separada en
la etapa (b) se realiza mediante reacción con una base.

11) Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el enantiómero separado es
el enantiómero R(-)-I.

30 12) Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el ácido orgánico
ópticamente activo utilizado se selecciona entre ácido L-10-canforsulfónico y ácido (-)-N-
(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina.

13. Procedimiento según la reivindicación 1, para la separación del enantiómero R(-)-I, que comprende:

5 poner en contacto una mezcla de enantiómeros R(-)-I y S(+)-I con ácido L-10-canforsulfónico [C(-)], para formar las sales diastereoisómeras I(+)-C(-) y I(-)-C(-), en un disolvente en el que precipita mayoritariamente la sal I(-)-C(-) frente a la sal I(+)-C(-);

10 separar el precipitado que comprende mayoritariamente la sal diastereoisómera I(-)-C(-) frente a la sal I(+)-C(-) y resuspenderlo en un disolvente;

15 mantener la suspensión resultante a una temperatura comprendida entre 15°C y la temperatura de reflugo del disolvente, durante un periodo de tiempo comprendido entre 20 y 24 horas, para obtener un segundo precipitado que comprende mayoritariamente la sal I(-)-C(-); y si se desea,

- neutralizar dicho segundo precipitado para mayoritariamente obtener el enantiómero R(-)-I, o
- resuspender dicho segundo precipitado, una o más veces, en un disolvente, para obtener el enantiómero R(-)-I con la pureza óptica deseada.

25 14. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende el empleo alternado y por separado de dos ácidos orgánicos ópticamente activos, diferentes, capaces de formar sales diastereoisómeras con dichos enantiómeros R(-)-I y S(+)-I, en donde dichas sales tienen diferente solubilidad en un disolvente dado y pueden ser separadas por cristalización.

30

15. Procedimiento según la reivindicación 14, que comprende:

- (a) poner en contacto, en un disolvente, una mezcla de enantiómeros R(-)-I y S(+)-I con un primer ácido orgánico ópticamente activo para

formar sales diastereoisómeras con dichos enantiómeros, en donde dichas sales diastereoisómeras tienen distinta solubilidad en dicho disolvente y pueden ser separadas por cristalización, bajo condiciones que permiten la formación de un primer precipitado;

5

(b) separar dicho primer precipitado de las aguas madres, conteniendo dichas aguas madres mayoritariamente una de dichas sales diastereoisómeras formadas en la etapa (a), y aislar la mezcla de sales diastereoisómeras enriquecida en el enantiómero R(-)-I o S(+)-I contenidas en dichas aguas madres;

10

(c) liberar los enantiómeros R(-)-I y S(+)-I presentes en la mezcla de sales diastereoisómeras enriquecidas en el enantiómero R(-)-I o S(+)-I, aislados de las aguas madres en la etapa (b), por ruptura de dichas sales diastereoisómeras, generándose un medio que comprende una mezcla de los enantiómeros R(-)-I o S(+)-I enriquecida en uno de dichos enantiómeros, y dicho primer ácido orgánico ópticamente activo;

15

20

(d) retirar dicho primer ácido orgánico ópticamente activo del medio de reacción;

25

(e) poner en contacto, en un disolvente, dicha mezcla de enantiómeros enriquecida en R(-)-I o S(+)-I obtenida en la etapa (c), sustancialmente libre de dicho primer ácido orgánico ópticamente activo retirado en la etapa d), con un segundo ácido orgánico ópticamente activo, diferente al ácido orgánico ópticamente activo utilizado en la etapa (a), para formar las correspondientes sales diastereoisómeras de dichos enantiómeros R(-)-I o S(+)-I con dicho segundo ácido ópticamente activo, en donde dichas sales diastereoisómeras tienen distinta solubilidad en dicho disolvente y pueden ser separadas por cristalización, bajo condiciones que permiten la formación de un segundo precipitado y donde la sal

30

correspondiente al enantiómero mayoritario R(-)-I ó S(+)-I, precipite preferentemente en el medio de reacción;

- 5 (f) separar dicho segundo precipitado formado en la etapa (e) de las aguas madres, conteniendo dicho segundo precipitado una mezcla de las sales diastereoisómeras formadas en la etapa (e) enriquecidas en la sal diastereoisómera correspondiente al enantiómero mayoritario R(-)-I o S(+)-I; y,
- 10 (g) liberar las sales diastereoisómeras precipitadas, enriquecidas en el enantiómero R(-)-I ó S(+)-I, para obtener la mezcla de enantiómeros enriquecida en el enantiómero R(-)-I o S(+)-I.

15 16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dichos ácidos orgánicos ópticamente activos que se utilizan en las etapas (a) y (e) son los enantiómeros de un ácido orgánico ópticamente activo.

20 17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que dichos ácidos orgánicos ópticamente activos que se utilizan en las etapas (a) y (e) son los enantiómeros D- y L- del ácido 10-canforsulfónico, o los enantiómeros (+) o (-) del ácido N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina.

25 18. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicho segundo precipitado separado en la etapa (f) se resuspende en un disolvente, una o más veces, para dar lugar a un nuevo precipitado que comprende una mezcla de sales diastereoisómeras enriquecida en uno de los enantiómeros R(-)-I o S(+)-I.

30 19. Procedimiento según la reivindicación 15, para la separación del enantiómero R(-)-I, en el que el primer ácido ópticamente activo es el ácido D-10-canforsulfónico y el segundo ácido ópticamente activo es el ácido L-10-canforsulfónico [C(-)].

20 20. Procedimiento según la reivindicación 15, para la separación del enantiómero R(-)-I, que comprende:

poner en contacto una mezcla de enantiómeros R(-)-I y S(+)-I con ácido D-10-canforsulfónico [C(+)], para formar las sales diastereoisómeras I(+)-C(+) y I(-)-C(+), en un disolvente en el que precipita mayoritariamente la sal I(+)-C(+) frente a la sal I(-)-C(+);

5

separar las aguas madres enriquecidas en la sal diastereoisómera I(-)-C(+), aislar las sales contenidas en ellas y neutralizarlas con una base para obtener una mezcla de enantiómeros que contiene mayoritariamente el enantiómero R(-)-I, y retirar el C(+) liberado tras la neutralización de las aguas madres;

10

poner en contacto la mezcla de enantiómeros enriquecida en R(-)-I con el ácido L-10-canforsulfónico [C(-)], para formar las sales diastereoisómeras I(-)-C(-) y I(+)-C(-), en un disolvente en el que precipita mayoritariamente la sal I(-)-C(-) frente a la sal I(+)-C(-); y, si se desea

15

- neutralizar el precipitado obtenido en la etapa anterior con una base para obtener una mezcla de enantiómeros que contiene mayoritariamente el enantiómero R(-)-I; o

20

- resuspender dicho precipitado en un disolvente y mantener la suspensión a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo, durante un periodo de tiempo comprendido entre 20 y 24 horas, generándose un nuevo precipitado; y, si se desea,

25

- neutralizar dicho nuevo precipitado para obtener mayoritariamente al enantiómero R(-)-I; o

- resuspender dicho nuevo precipitado, una o más veces, hasta obtener el enantiómero R(-)-I con la pureza óptica deseada.

30

21 Una sal diastereoisómera seleccionada entre:

la sal diastereoisómera del enantiómero R(-)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y el ácido D-10-canforsulfónico;

5 la sal diastereoisómera del enantiómero R(-)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y el ácido L-10-canforsulfónico;

la sal diastereoisómera del enantiómero S(+)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y el ácido D-10-canforsulfónico;

10 la sal diastereoisómera del enantiómero S(+)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y el ácido L-10-canforsulfónico;

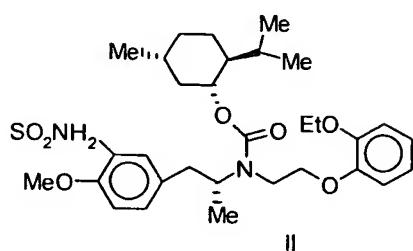
la sal diastereoisómera del enantiómero R(-)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina;

15 la sal diastereoisómera del enantiómero R(-)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina;

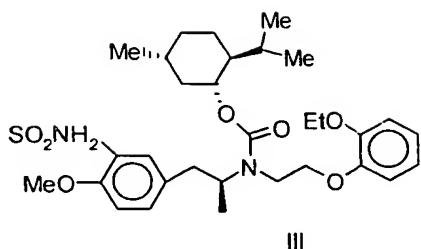
20 la sal diastereoisómera del enantiómero S(+)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina; y

la sal diastereoisómera del enantiómero S(+)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida y (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina.

25 (22) Un compuesto de fórmula II:



23) Un compuesto de fórmula III:



10 24.) Un procedimiento para la obtención de un carbamato diastereoisómero de fórmula II ó III, según cualquiera de las reivindicaciones 22 ó 23, que comprende hacer reaccionar el enantiómero R(-)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida o el enantiómero S(+)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida, o una mezcla de ambos, con cloroformiato de (-)-mentilo, en 15 un disolvente, en presencia de una base.

20 25) Un método para determinar el grado de pureza óptica de una composición que comprende el enantiómero R(-)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida, el enantiómero S(+)-5-(2-((2-etoxifenoxy)etil)-amino)propil-2-metoxibencenosulfonamida, o mezclas de ambos enantiómeros, que comprende:

- 25 a) hacer reaccionar una muestra de dicha composición a analizar con cloroformiato de (-)-mentilo, para obtener los correspondientes derivados de carbamato diastereoisómeros de fórmulas II y III según las reivindicaciones 22 ó 23; y
- b) analizar dichos carbamatos diastereoisómeros de fórmulas II ó III mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

30 26) Método según la reivindicación 25, en el que la reacción entre los enantiómeros R(-)-I y/o S(+)-I con cloroformiato de (-)-mentilo se realiza en el seno de un disolvente halogenado, en presencia de una base.

27. Método según la reivindicación 26, en el que la reacción entre los enantiómeros R(-)-I y/o S(+)-I con cloroformiato de (-)-mentilo se realiza en diclorometano en presencia de diisopropiletilamina.